

MOLECULAR

吉林大学研究生立项教材

分子医学导论

第二分册

分子医学各论

杨同书 侯立中 周余来 主编



吉林大学出版社

JILIN UNIVERSITY PRESS

分子医学导论

第二分册：分子医学各论

主编 杨同书 侯立中 周余来

内 容 提 要

本书是以作者们长年从事医学生物化学研究实践为基础,参考 21 世纪的分子医学和再生医学发展前沿而写成的分子医学教材,内容包括分子医学基础(以细胞死亡为中心)和分子医学各论。它是我国自编的第一部分子医学入门著作。

本书的目的是向医学生和医学工作者,比较系统地介绍 20 世纪末以来分子医学发展现状和研究方向。本书读者对象适于医学高年级本科生、研究生作为讲座教材使用,也可作为在职医务人员的继续教育进修参考书。

图书在版编目(CIP)数据

分子医学导论 第二分册:分子医学各论/杨同书,侯立中,
周余来主编. —长春:吉林大学出版社,1905.5
ISBN 978-7-5601-3714-8

I. 分… II. 杨… III. 医学—分子生物学—医学院校—
教材 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 169347 号

书 名:分子医学导论 第二分册:分子医学各论

编著者:杨同书 侯立中 周余来 主编

责任编辑、责任校对:邵宇彤

吉林大学出版社出版、发行

开本:787×1092 毫米 1/16

印张:20.125

字数:471 千字

ISBN 978-7-5601-3714-8

封面设计:孙 群

吉林农业大学印刷厂印刷

2007 年 11 月第 1 版

2007 年 11 月第 1 次印刷

定价:42.00 元

版权所有 翻印必究

社址:长春市明德路 421 号 邮编:130021

发行部电话:0431-88499826

网址: <http://www.jlup.com.cn>

E-mail: jlup@mail.jlu.edu.cn

序 言

细胞是生命结构和功能的基本单位，在正常机体，细胞发生、增殖分化、衰老和死亡等生命现象经常处于动态平衡中。机体细胞的生与死从来就是相互制约、相互影响、紧密相连的整体。这一联系和平衡一旦发生破绽有可能导致疾病产生。因此在医学生物学领域中，细胞死亡一直占据着关键地位。它也是人类生命规律中的核心问题。

医学中疾病的发生，是机体在内外环境影响下，所产生的生与死正常平衡偏离的结果。因此，医学的疾病观总是依赖于生命观的发展。从这个意义上看，医学与生命科学从来就是一对孪生兄弟，密切相关。一切足以引发正常生命平衡出现破绽的因素都可以构成疾病的物质代谢基础。与此同时，这些基础的改变正是医学诊断和治疗理论及技术发展的靶点。这就是医学和生物学不可分割的原因。

在20世纪中期以后，生物化学和细胞生物学发生了划时代的变化，对于生命现象已能够用分子乃至原子的相互作用加以认识。到20世纪末和21世纪初，人们完成了人类基因组全部序列的解析。从分子水平，揭开了生命的秘密，人工合成了有生命的蛋白质和遗传物质。找到了生命成长、发育、分化和死亡的重要规律，这些生命科学成就反映到医学科学领域，使分子医学应运而生。

随着分子生物学，分子细胞生物学，发育生物学的理论和技术的发展，人们在很好认识自我之后，又在努力寻找修复改造自我之路。遗传工程，蛋白质工程，细胞工程，组织工程，再生医学工程等生物工程新技术在生物医药学中的应用，为创造疾病的新诊疗方法带来了广阔前景。人们与疾病作斗争的能力正在逐步取得更大的自由。从分子水平对于疾病的认识，可以设计新的更有成效的药物，在阐明疾病的规律之后，正在为有效地控制癌症、白血病等难治性疾病而努力。细胞间和细胞内信息转导机理的阐明，有可能使人们从细胞代谢角度，控制内分泌失常和其他一些难治性疾病。

组织工程，再生工程等生物工程新技术的登场正在为修复重建机体结构和功能而努力，所有这些，都预示着一个不可避免的医学革命——再生医学的产生已经到来。

以上这些，从生命观和疾病观的变迁，到分子医学、再生医学的出现和发展，

这正是现代医学生命科学发展的自然轨迹。作者们从20世纪中期以来在医学生物化学科研实践中,较早地认识了这一规律;认识到发展医学生物化学将是阐明生命和疾病本质的必由之路;在地方性心肌病的生物化学、分子生物学研究中开创了我国分子心脏病学研究的新领域,揭开了克山病高达30%病死率的生物化学之谜。在那些顽症,如大骨节病等骨关节病、脑神经疾病、肿瘤等疾病研究中也逐步形成了分子疾病学研究体系。与此同时,在生物工程研究领域的组织工程方面,在国内外首次由软骨细胞培养出骺板软骨组织,取得了由培养细胞培养出组织的突破性进展。在酶工程研究领域创出了我国第一批抗体酶,其中GPX抗体酶还是世界上第一个具有抗氧化作用的含硒抗体酶,并且取得了达到或超过天然酶的活性水平。所有这些成果,为生物化学和生物工程新技术在医学中的应用和我国分子医学以及再生医学发展做出了重要的探索,迈出了可喜的一步。

随着生物化学和分子生物学、分子细胞生物学、发育生物学的理论和技术的飞速发展,疾病观正在不断变迁,分子医学、再生医学的新概念已经出台,一场新的医学革命已经不可避免。在迎接这个新历史潮流中,作者们愿以自己在过去半个世纪的亲身研究实践为基础,借鉴当代医学前沿发展成果,尝试写成此书。希望它能在分子医学方面为青年学生提供一些参考资料,为发展我国分子医学和再生医学起到铺路石作用。

经全体编著人员的几年努力,分子医学导论出版了。因为这是国内的第一本此类试用教材,分子医学是一门新学科、所涉及的内容相当广泛,编者水平有限,疏漏乃至错误、不尽人意之处在所难免,欢迎批评指正。在本书编写过程中,曾收到些送稿,参阅了国内外有关著作,受到学校领导和朋友们的热情鼓励和支持,在此一并致谢。

编者 识于长春 吉林大学

分子医学

医学是生命科学的一个重要分支，它的发展直接受生命科学所左右。反过来，医学又不断向生命科学提出新的挑战。在历史上两者总是互相促进、相辅相承。20世纪后半期，生命科学界发生了一场暴发性革命，Watson和Crick提出了DNA双股螺旋结构模型，宣告了分子生物学的诞生。50多年来分子生物学以迅猛的势头推动着生命科学的发展，也为它在医学中的应用开辟了广阔的前景。一个以分子生物学与生物化学为基础的新医学，即分子医学应运而生。

一、医学生物学的发展趋势

进入20世纪80年代以来，生命科学在整个科学技术发展中逐渐占据龙头地位。这一势头反映出人类在充分认识外部世界之后，正在逐步过渡到自我认识。在20世纪已经结束，21世纪已经到来的世纪之交，为了准确地展望21世纪医学生物学发展趋势，回顾一下近年来医学生物学的发展轨迹将是一个有意义的基础。

表1 近年医学生理学类及有关化学类诺贝尔奖获得情况

年 度	获 奖 者	获 奖 成 果
1982	S Bergstrom BI Samuelsson JR Vane	关于前列腺素和有关活性物质的发现
1983	B Mcclintok	遗传基因“转座因子”的发现
1984	N Jerne G Kohler C Milstein	抗原选择抗体学说 单克隆抗体技术
1985	MS Brown JL Goldstein	发现胆固醇代谢调节机理
1986	RL Montalcini S, Cohen	发现生长因子
1987	利根川进	“抗体多元化产生的遗传学原理”方面的重要发现
1988	G Elion G Hitchings JW Block I Deisonhofer H Michel	新抗病毒药物 探索采用药物阻滞受体，发明心得安 光合成中心的三级结晶解析
化学奖		

1989	M Bishop H Permas Z Cech S Altman	发现癌基因 发现有酶活性的RNA分子
1990	JE Murray E Thomas,	器官及细胞移植的技术
1991	E Neher, B Sakmann	发现单一离子通道与细胞机能
1992	EG Krebs EH Fischer	生物调控机制蛋白质的可逆性磷酸化
1993	PA Sharp RJ Roberts M Smith K Maris	分割基因 (Splicite gene) PCR开发, DNA解析技术革新
1994	M Rodbel AGMGilman	发现细胞外信息向细胞内运输的蛋白质
1995	EB Lowiess VW Nusslien	初期胚的形态形成的分子生物学机理
1996	C Zinkernagel P Doherty	提出机体识别入侵抗原分子的方法
1997	S Prusiner	发现感染性蛋白质的生物学原理
1998	L Ignaro F Murato	发现一氧化氮是人体血管系统的信号分子
1999	T Brobel	提出并证实了蛋白质在细胞内的转运和信息转导
2000	A Carlson P Greengart	发现神经系统信号传导和Parkinson氏病的研究
2001	L Hartwell P Nurse T Hunt	细胞周期的调控
2002	R Horvitz J Surston S Brenner	细胞凋亡
2003	P C Lauterbur P Mansfield Agrey	核磁共振成像技术及其应用 细胞膜的研究 (盐和水的通透性)
2004	R Axel L Buck A Ciechanover等	发现嗅觉的受体, 阐明了嗅觉信号转导的基本原理 泛素蛋白调节蛋白质的细胞内降解代谢
2005	J R Warren B J Marshall	H, Pylori与胃疾病
2006	C C Millo A Z Fire	siRNA 的发现及其应用
2006 化学奖	R Kornberg	基因转录的分子基础

表1列出了近25年间的医学生理学领域诺贝尔奖及部分化学奖获得者及其主要贡献。这些内容基本上反映了20世纪末和21世纪初医学生物学的主要成就和发展动向。再加上最近几年新的发现,而尚且未被评奖的科学成果,按照这些成果的性质概括可以分成以下四个方面。

1. 在基因分子水平的贡献

随着分子生物学新技术的开发,大大深化和开阔了人们认识生命本质的水平,致使一些在不久前不可能进行的实验变成了现实。以“人类基因组计划”为例,在1986年核酸序列自动化分析技术问世以前,当时最好的实验室每位科学家每个月最多也只能解读1000对碱基,每年只能解读3~4万对。因此,要完成人类基因组30亿对碱基的全息分析至少要6万人/年。显然,这是一个既庞大又费力费钱的事情。因此,很少有人敢于问津。然而,1986年随着准确和高效率的核酸序列自动分析仪的出现,按当时的水平每天可以解读100万对碱基计算,每年可以解读3.65亿对碱基,按此计算预计在10年左右时间可以完成“人类基因组的全解析”,于是极大地促成了生命科学中的头号工程——人类基因组计划的出台。

人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)是人类认识自我的计划。通过它将揭开人体的奥秘,揭开人体内为合成有功能的人体蛋白质或RNA所必须的全部DNA的秘密。由于人类基因组与决定人体的生、老、病、死的全部遗传信息息息相关,它应当是迄今为止生物学发展中的最大工程了。这一计划一经提出,立即得到了全世界各国科学家的响应。在美国,自1987年决定投资、1990年美国国会正式启动以来,已经建立“国家人类基因组研究中心”,拟在15年内投入30亿美元,进行人类全基因组的分析。主要内容有:人类基因图谱的构建和序列分析,人类基因组的鉴定,模式生物的建立等等。世界其他主要国家也纷纷依据自己的目标和基础,建立自己特色的研究计划。如英国的HGP特点是,全国协调、资源集中,建立了“英国人类基因组资源中心”;法国的HGP的特点是注重于整体基因组的策略,建立了“人类多态性研究中心”;日本的HGP的特点是建立“以日本人为材料的基因组文库与cDNA文库”。我国最近也着手自己的HGP。所有这些说明HGP已经形成全球性的规模,它既有全球性合作,又有各国的不同特色,在短短的不到十年内已经取得了重大进展。

它集中表现在人类基因组的作图计划(HGM),即所谓的遗传图谱、物理图谱和序列图谱等三套图谱。它们的策略是将庞大的人类基因组首先投上“路标”,再分割成一个一个区域,然后再进行核苷酸的序列分析。遗传图谱是在遗传学家的思路指导下,以“遗传标记”为路标,以遗传距离(Genetic distance)为图距的“遗传连锁图谱”(Genetic linkage mapping)。物理图谱是分子生物学家们的策略,以一个DNA片段(即DNA探针)或一小段已知序列的DNA片段(Sequence-tagged site, STS)序列标记的位置为路标,以物理距离Kb(千碱基对)或Mb(百万碱基对)为图距的物理图谱。迄今,遗传图谱已经能把人类基因组分成6000多个小区,只要以连锁分析的方法,找到某一表现型的基因与某一标记邻近的证据,就可以把这个基因定位。

物理图谱已把人类庞大的基因组分成具有界标的15000个小区。今后的大量工作将

是在现在已知的染色体的遗传图和物理图的基础上, 完备染色体图和进行碱基序列分析, 染色体是遗传物质的天然组成单位, 是每一个物种的最重要的遗传学特点之一。染色体上所显示的区、带、亚带是基因组中的客观和可靠的遗传与物理标记。物理图谱的所有标记都应当在某个染色体上找到定位。同样, 遗传图谱上所有的遗传标记也都应当在某个染色体上的某个区域、某条带或亚带上找到定位。这就是人类基因组最基本层次的细胞遗传图与物理图谱和遗传图谱的相互关系。

另一方面遗传图谱的连锁分析与物理图谱的构建, 首先把庞大的基因组分成若干个有标记的小区, 乃是进行核苷酸序列分析的前提。人类基因组的核苷酸序列分析是HGP的主要目标, 因为它有可能揭示生命的根本奥秘。

从以上这些事实可以看出人类基因组的物理图谱、遗传图谱与细胞遗传图相关联, 又与核苷酸序列相联系, 四者之间相互作用、相互联结形成研究生命本质的HGP的核心内容。

在HGP的结构分析同时, 人们不断地认识遗传图谱、物理图谱、序列图谱等与遗传信息表达、信息表达的调控机制和调控表达异常与相关疾病之间的关系。关于基因的鉴定、分离和它们的功能以及与重要疾病的相互关系的研究, 已经使HGP研究与应用研究结合起来, 把长期的理论性研究与短期见效的社会、经济效益结合起来。它们不仅解决遗传信息与细胞组织的发生、分化、增殖以及衰老之间的相互关系, 还在疾病基因的解析中, 找到许多遗传性疾病的根本原因和治疗方针, 为恶性肿瘤、高血压、糖尿病等多种基因性疾病的病因研究和诊疗等方面都带来了新希望。这些引起了经济界人士的高度重视, 预期将在医药学等应用上有广阔前景。

由于所有生物的性状, 都是由结构或功能蛋白质所决定的, 因此如果将蛋白质的编码mRNA (或据mRNA的信息人工合成的cDNA) 分离, 将可以得到一套人类基因组的转录图谱 (或cDNA可表达标记图)。有了能反映正常条件下表达的全基因的时空图谱, 就奠定了构建特定生理、病理条件 (如受外源病原、药物、食物、精神的刺激, 以及疾病过程) 下cDNA图的基础。

在1999年12月1日, 由英、美、日等国的216位科学家组成的人类基因组研究小组正式宣布: 他们已经破译人类基因组密码的草图 (发表在Nature 2000, 6), 进而在2003年4月已经完成了人类基因组密码的全图, 从而为21世纪的生物学医学的新飞跃——分子医学绘出了蓝图。

人们运用反向遗传学技术 (定位克隆技术) 已经成功地将Duchenne肌营养不良症、囊性纤维变、Huntington舞蹈病等70多种遗传性疾病基因克隆, 并且已经成功地将HGP的基因组数据应用于常见的复杂性状的多基因病研究。

2. 蛋白质、酶、核酸等生物化学分子水平方面的贡献

在过去20多年中, 生物化学研究又相继发现和确认了一些新的激素 (如下丘脑促垂体激素、前列腺素等), 完成了Ehrlich很久以前提出的受体理论的分子实体的分离和纯化。这项工作不仅从理论上确认了受体学说, 并且为药物治疗法奠定了极为重要的原理。G蛋白、粘附因子、监控蛋白 (分子伴侣)、生长因子以及大批细胞因子超家族分子的

发现,为在更高层次上认识各种生命现象之间的信息网络和机体代谢调节机制等奠定了物质基础。

近年来,还发现RNA分子和抗体分子可以具有多种酶功能,它们依其具有催化作用的特性,分别被命名为核糖酶(Ribozyme)和抗体酶(Abzyme)或催化抗体(Catalytic antibody)。这些非天然生物化学分子的创造成功,大大开阔了人们的视野。它意味着人类不仅能够认识自然,而且有能力向改造自然和创造新的物种迈出可喜的一步。由于RNA酶的特殊功能,抗体分子种类远远超过天然酶分子的数字以及酶是生物体中极为重要的催化剂等特点,这些新生事物的科学意义和它的应用价值是难以估量的。

受控于一氧化氮合酶(NOS)的NO是在体内发现的最小、最简单的生物信息分子。已经证明它就是由内皮细胞衍生的血管舒张因子(EDRF)。NO激活鸟苷酸环化酶产生cGMP,激活蛋白激酶最终导致肌球蛋白轻链的去磷酸化反应,使肌肉纤维松弛。NO的生理功能与心血管系统、神经系统、胃肠系统和免疫系统等都有密切关系。NOS在体内调节作用和NO的特殊功能已经引起医学生物学界的极大关注。最近还证明CO也有与NO相类似的神经代谢调节作用。这些过去曾被认为是机体的毒害物质,现在已知它们在细胞内和细胞间游弋,而参与信息传递作用。

随着蛋白质的X射线晶体学技术、高分辨力的多维核磁技术、激光技术以及扫描隧道显微镜技术等出现,人们对于生物大分子的结构与功能之间的相互关系的认识已经进入结构生物学新领域。结构生物学是专门探索生物大分子在发挥生物功能时的特定空间结构和特定运动规律的新学科。Klug曾研究了病毒空间结构,Huber等关于紫色细菌光合反应中心,包括高分子蛋白质、色素、电子载体等结构的分析,都已经达到了埃(A)空间的原子水平。60年代提出的肌肉收缩的横桥模型在结构生物学新技术应用下,已经取得分辨率达到2.8埃的肌球蛋白分子的三维结构变化规律,可以直接测出收缩蛋白分子在收缩过程中的构象变化。

历史上,关于分子生物学的概念,起源于遗传学和核酸分子。因此,曾把遗传信息和核酸类分子事件作为分子生物学的主要内容。但是,从最近的科学发展来看,关于生命本质的认识,正在从单一的核酸分子转向核酸、蛋白质、多糖和脂类等多种生物化学分子的结构与功能之间相互关系的新研究领域。这一发展使传统的分子生物学与生物化学得以联结、互相补充,从而把生命本质的认识推向一个新水平。这也是国内外都把生物化学与分子生物学的学术组织合并为一个学会的理由。

3. 细胞生物学和细胞社会学的贡献

分子生物学把生命现象归结到分子本身的结构和功能上的变化。这是现代生命科学进展的重要标志。但是,作为生命综合体的人体并不单单是众多生物分子的简单堆积,而是人类几千年进化过程中逐步完成的有机组合。它既包括分子,还包括细胞、组织器官、个体和群体等多个层次内容。这些层次之间相互联系,不可分割。它们彼此之间的关系是,每个低一级层次都是更高层次的基础,而更高一级层次在功能和结构上常超出前一层次而形成其独特规律性,这些规律显示出生物的进化特征,也显示出生命现象的每个层次之间,既有联系而又不可取代的特点。过去,受认识手段的限制,这一领域发

展较晚,曾阻碍了生命科学的发展。

近年来,由于代谢调节机制、细胞内外生命信息传递系统、细胞间生物信息的传递机制的了解,离子通道的电生理现象与细胞机能、细胞内外物质的沟通机制,以及生物体的防御机制,机体免疫功能的网络形成,神经脑组织高级神经活动的神经网络等研究,终于在分子生物学与细胞生物学、生理学之间架起了桥梁。这些进展大大提高了生物科学的综合特征,使神经生物学、免疫生物学、进化生物学、发育生物学相继取得了发展。

生命是生物整体活动的综合表现,不是组成生命活动各个部分的简单叠加。人们对生命活动的高级形式认识在物理学和数学的帮助下不断深入。这些学科和生命科学之间的传统界限也在转变。基因组信息学、蛋白质组学、细胞组学、代谢组学以及系统生物学等都是横跨数学、计算机科学和生物学的新学科。

4. 整体水平的贡献

免疫生物学和神经生物学相关的生物化学的研究,为从整体水平上调控机体代谢和防治疾病奠定了基础。免疫生物学阐明了抗体的化学结构、抗体多元化产生的遗传学原理和机体细胞识别外来抗原的机制,为临床开发新型疫苗和药物、诊断癌症、艾滋病、自家免疫性疾病等疑难疾病做出了贡献。在90年代初,美国掀起的“脑的10年”之风已经使神经生物学的发展初见成效。一些影响人类健康的神经变质性疾病、Huntington's病、Parkinson's病、癫痫病等疾病的发生机理都相继被阐明。这些研究不仅揭开了人类脑的秘密,了解了脑神经疾病的发生机制,还为脑损伤的预防和治疗带来了希望。通过使用生物技术手段,人们已经实现了人工神经管的研制,为神经缺损性疾病的神经再生创造了条件。应用胶原蛋白或明胶等天然高分子的聚合物,在NGF、FGF等神经再生因子的帮助下,可以人工合成具有自然分解性能,又有促进神经组织诱导再生作用的神经生长管。据报告,应用于25mm坐骨神经缺损的机体,已使受损神经组织取得了很好的再生效果。如果推广应用于临床常见的颜面神经、手指神经、坐骨神经、骨盆内神经等损伤的治疗,将给患者带来福音。

二、分子病与分子医学

1. 分子病和分子医学概念的变迁

生物化学与分子生物学的发展,使人们有可能在分子水平上认识和理解疾病的本质。

Pauling等早在1948年研究血红蛋白分子的疾病——镰刀形细胞贫血中就提出了“分子病”这个新概念。他们发现镰刀性贫血病人的Hb S分子中 β 链N末端氨基酸序列的第6位上的谷氨酸分子被缬氨酸取代,于是产生红细胞的贫血性障碍。指出这样的分子“畸形”导致相应的疾病发生。分子病的名称很快地就得到承认,并且不断地发现新的分子病。迄今,已知的分子病已超过数千种。

分子病的概念,原来只是指由于遗传原因所引起的体内某些蛋白分子结构变化所造

成的疾病。但是,随着分子生物学技术的发展,还发现许多种疾病虽然不是遗传病但也有相应的蛋白质或者基因变化。已经证明,某些致癌病毒的植入能够直接引发基因分子变化,白血病可能是后天引起的某种遗传基因缺陷的结果。依目前的认识水平估计,医学中完全由遗传因素所决定的人类疾病仅占总体发病率的2%,而部分由遗传因素所决定的疾病发病率至少有20%。

分子生物学技术被引入疾病研究以后,已使分子病的概念逐渐被“从分子水平探讨疾病本质”的分子疾病学所代替。近年来,医学领域中相继出现“分子病理学”、“分子药理学”、“分子遗传学”、“分子免疫学”、“分子心脏病学”、“分子内分泌学”、“分子神经病学”等以分子冠名的新学科和杂志。这些学科或杂志的指导思想都是立足于在分子水平上认识疾病的本质。它们分别代表了现代医学的发展新趋势,一个新兴的“分子医学”正在茁壮成长。

分子医学概念的变迁,必须注意的是关于分子疾病学的概念,它在医学领域的认识上并不是一致的。Pauling等最早提出的分子病概念,原来只是指由于遗传原因所引起的体内某些蛋白分子结构变化所造成的疾病。20世纪70年代分子生物学技术被引入疾病研究以后,特别是人类基因组计划完成以后,医学界相继发现许多种疾病的发生都直接或间接与基因有关联,并且把这些技术和理论应用于临床诊断和治疗。于是一个以基因研究为中心的分子医学的概念产生了。有些人甚至把它看作是分子医学的唯一概念。在这一方面,20世纪末出版的《分子医学原理》一书,对于这一思潮的影响很大。人类基因组计划完成以后,人们确实发现多种显性遗传性疾病的发生直接与基因有关。但是,对于绝大多数疾病来说,它们多是多基因性复合疾病。因此,单单通过基因组分析,对于疾病的原因和临床诊断还很难做出肯定的判断。人们逐步发现开始对于基因在疾病中的作用期望过高了。随后,人们发现基因组虽然重要,而它并不是生命现象和疾病发生的直接执行者,而这些事件的直接执行者是蛋白质、酶类、多糖类、复合脂质,这才使21世纪的分子医学的真正内涵逐步被人们认识。目前,关于分子医学的定义还没有统一,较多地认为它的准确定义应当是“与疾病的发生发展相关的一切分子事件”,都应当属于分子医学内容,这也是本书编者编写本书的指导思想。

2. 疾病的分子发病机理也是分子医学

最近,在医学中竞相研究疾病的发病机制之风正在兴起,一扫过去多年来忽视疾病的发病机制的研究弊端,这是医学发展中的巨大转折。这是因为随着分子疾病学的研究和发展,不仅揭开了一些疾病的本质,而且有可能为多种疾病的临床诊断、治疗带来新的希望。

在肿瘤发生和癌变原理研究中,已经确认癌的阶段形成理论。致癌基因的发现是肿瘤研究史中的一项突破性进展。已知除某些病毒可以致癌以外,其他许多种癌基因本来就是生物机体细胞中固有的东西。在生理条件下,它只是以原癌基因状态存在,并不引发癌变。只有在某些化学、物理因素或生物因素的作用下,原癌基因才能够被激活变成致癌基因。动物实验证明,基因的点突变、染色体易位、致癌基因的扩增以及某种抑癌基因的丢失都能引发细胞癌变。随着p53等抑癌基因的发现,通过生物机体癌化机制

研究的深入,关于癌症的癌变机理,已经建立在致癌基因与抑癌基因这两类对立因素的矛盾统一基础上。

据WHO统计,循环系统疾病一直占据疾病病死率的前茅。随着高龄化社会的到来、人民生活水平的提高和生活习惯的变化,在一些工业化发达国家,发现儿童时期的血液胆固醇含量就明显升高,不能不引起心脏病学家们的疑虑,即是否在这些儿童发育到成人以后会引起更高的心肌梗死发病率。自从Goldstein和Brown关于LDL受体研究以来,已知胆固醇代谢调节机制与动脉粥样硬化息息相关。病理学研究证明,动脉粥样硬化灶中特异存在的泡沫细胞,来源于巨噬细胞,泡沫细胞就是大量摄入脂肪的巨噬细胞,并有液晶状胆固醇蓄积。已知过氧化LDL是形成这种过量摄入脂肪的重要机制。动脉硬化灶内的过氧化LDL堆积,变性的过氧化脂蛋白的摄取,直接受控于巨噬细胞表面的LDL受体。当LDL受体障碍时,将导致变性的过氧化脂蛋白涌入巨噬细胞,形成泡沫细胞,再透过血管内皮细胞进入动脉壁细胞,于是泡沫化的巨噬细胞出现在动脉壁。在实验室条件下,将缺陷型的LDL受体基因直接导入成纤维细胞时,据报告能引发变性LDL向成纤维细胞内大量涌入。这些结果使动脉硬化的发病机理,在LDL受体分子、过氧化LDL分子、LDL受体基因等分子变化和动脉壁泡沫细胞的形成等细胞学所见之间,形成了很好的统一,这是血管分子细胞生物学领域的一项突破性进展。这一过程还与自由基代谢紊乱及多种细胞因子和生长因子有密切关系。在有家族性高胆固醇血症的个体,容易发生心脏病。这些个体常伴有LDL受体基因的缺失或不足,因而,在五六岁幼儿时期,就可以患心脏病。

随着严重危害人类健康疾病的细胞水平和分子水平的研究,使心脏病、心肌病、高血压病、神经变质性疾病和骨质疏松症等疾病的病因学、发病学和诊断治疗都得到了很大发展。在我国,我学科点在以往研究中所发现的一些问题,也应当归属于这些范畴。例如:

(1) 克山病人心脏呼吸酶分子活性的明显低下,是直接造成心肌细胞线粒体呼吸功能紊乱和心肌坏死的生物化学基础。现在证明,克山病心肌中主宰呼吸酶生成的线粒体DNA有明显的碱基缺失或碱基替换现象。心肌细胞呼吸链上关键酶细胞色素C氧化酶(CCO)分子的酶学动力学研究,还证明有明显的结构与功能障碍,从而在细胞分子水平上,确立了克山病是一种“以线粒体损害为主的心肌病”的论点。在克山病的自由基损伤机理基础上,还提出了应用抗氧化、抗自由基药的新治疗策略。

(2) 在大骨节病研究中,冲破了骨关节病生化这一研究禁区。长期以来人们一直认为骨组织代谢率极低,不敢或很少问津这一领域。然而,我们通过骨和软骨代谢的研究,发现大骨节病人的软骨基质中蛋白多糖分子的聚合度过低,糖胺多糖分子的硫酸化程度降低,并且论证了它们是大骨节病软骨受损的分子基础。另外,还揭示氟中毒性骨病有明显的胶原蛋白分子的结构变化。

(3) 我们已经研制出含硒谷胱甘肽过氧化物酶抗体酶和含卟啉辅基的过氧化物酶抗体酶。它们在实验室条件下,具有明显的抗氧化作用,能够成功地预防心肌线粒体损伤。这项工作对于心、脑缺血性疾病、变质性疾病或其他自由基代谢紊乱性疾病的防治,都具有重要的应用前景。

(4) 暂时性脑缺血以后, 在临床上常常出现迟发性神经元坏死(DND), 它是神经疾病中常见的脑损伤。本学科点在脑生化研究中发现, DND发生时脑组织海马CA1等区域的自由基代谢平衡有严重的原发性代谢紊乱, 包括有脑神经细胞呼吸功能障碍和NO分子以及兴奋性氨基酸分子含量的变化等, 据此已提出并论证了DND的自由基损伤理论。

以上举出的都是已经被国内外同行学者所共识的几个例子, 可以看出在常见病和多发病领域, 分子医学的发展前景是非常广阔的。

三、分子医学的临床及未来

随着分子生物学、细胞生物学的理论和技术向医学各个领域的引入, 已使疾病的诊断和治疗产生了很大变革。这些变革包括疾病的分子诊断和治疗水平的提高, 在临床上大量引入DNA诊断、蛋白质组诊断, 以及蛋白质和基因治疗等多项新技术并且取得了巨大进展。

1. 分子医学的诊断

人体疾病的分子遗传学研究, 使许多种疾病可以在基因水平上做出诊断。不仅限于遗传性疾病诊断, 还可以用于传染病和其他非遗传性疾病的诊断。在基因工程技术出现以前, 人们主要通过基因变异体的表现型进行遗传性疾病的诊断, 一些遗传病以其独特的代谢产物、相应的酶和蛋白等分子的异常被人们发现, 即所谓的分子病。现在, 由于基因工程技术的出现, 尤其是反向遗传学出现以后, 只要能够了解某些疾病时所特有的异常酶分子或蛋白质分子的一部分氨基酸顺序, 推出其相应基因碱基顺序, 就可以决定其相对应的基因变化。再通过噬菌体和质粒等载体克隆出DNA片段和做出染色体的物理连锁图, 就可以做出这些疾病的基因诊断。在人们执行人类基因组计划研究中, 已使碱基排序技术和信息处理技术迅速发展。迄今, 应用生物化学和反向遗传学原理相结合的技术, 已经成功地鉴定了许多种酶、生长因子、细胞因子、受体、癌基因和粘附因子等的cDNA及其基因组DNA, 把它们作为人类染色体的遗传标记, 再应用PCR方法就可以进行DNA的特异诊断。在检查和诊断疾病的过程中, 基因变化的分析手段多种多样, 包括有限制性片段分析(RFLA)、特异性寡核苷酸杂交反应(ASO)、寡核苷酸连接反应(OLA)、变性梯度凝胶电泳(DGGE)、化学裂解(CC)和单链DNA的移动性分析(SSMS)等。

最初的DNA诊断主要用于生殖细胞系统变异所引起的遗传性疾病。最近人们发现一些非遗传性疾病, 也往往和某个特殊倾向性基因有关。具有这种基因型的人们, 在临床上不一定都发病。因为从基因型转化为表现型, 还受生存环境、心理因素等多方面的影响。但是, 这类确定个人基因型的技术, 可以在发病之前, 就做出可能发病的危险信号预测。在过去几年中, 应用这种新的基因诊断技术已经发现高血压病、心脏病、糖尿病、骨质疏松症、结肠癌、老年性痴呆等多种疾病都有基因突变或基因突变倾向。应用基因诊断技术, 做出疾病发病危险信号的预测, 对医学中的预防或治疗疾病, 都有很重

要的应用前景。

应用RFLA技术已研究出100多种遗传病的基因表达障碍,阐明了肌营养不良症、囊性纤维症的病因,血红蛋白病、溶酶体蓄积病、Burkitt淋巴瘤肉瘤等遗传病的染色体转化机理。还对疟疾、艾滋病、T细胞性白血病、HLA病等也进行了基因分析。

定位克隆技术的出现,使过去应用功能克隆策略所不能克隆出的那些疾病的基因也能够被检测出来。应用这种技术研究大肠癌易感基因、乳腺癌易感基因、肥胖基因、哮喘与糖尿病基因都取得了很大进展。从而使医学上所谓的体质、危险因素、易发易感因素等传统概念给出了分子实体上的回答。

2. 分子医学治疗

20世纪后期,随着细胞工程、基因工程、组织工程等生物技术的兴起,这些技术的相关产品已经陆续被应用于临床治疗。肿瘤的生物治疗、细胞移植、人工组织的修复术,以及基因治疗等措施,都已经取得明显效果。其中,以基因治疗尤其引人注目。

所谓基因治疗,是指通过基因转移,把正常基因拷贝植入病人的体细胞,补充或取代先天性或突变的致病基因,使其表达所缺乏的基因产物,在基因水平上治疗人类疾病,或者通过基因调控的办法,有目的地抑制异常基因的表达,或者启动已关闭的基因,达到治疗疾病的目的。

这些纠错性外源基因,可以通过适当的载体,把它送到受损细胞和组织。常用的载体是逆转录病毒,其次是脂质体和腺病毒等。经过修饰后的逆转录病毒和腺病毒,对于哺乳类动物细胞,具有很强的整合能力。通过带有外源基因的病毒载体进行基因转移,并在宿主细胞内复制和表达。

1990年美国国立卫生研究院首次对一例由于腺苷脱氨酶(ADA)缺乏所致的重症联合免疫缺陷综合症(SCID)的病人进行基因治疗获得成功。SCID是一种常染色体隐性遗传病,由于ADA缺乏,血中2-脱氧腺苷积累,损害了T和B淋巴细胞,从而引起细胞、体液的免疫缺陷。应用基因治疗后的病体,淋巴细胞数上升,免疫功能有所恢复。从那以后,基因治疗发展迅速。美国已成立近数十家基因治疗公司。据报告,这些治疗对于某些单基因性遗传病,如SCID、家族性高胆固醇血症和血友病等都取得了明显的效果。另外,在神经系统变质性疾病的Alzheimer's病、Parkinson's病和Huntington's病以及恶性肿瘤等难治性疾病都进行了实验室研究或者临床试验。

最近,A Mountain(2000)将1990—1999年十年间基因治疗的研究结果进行了总结,认为由于改进了基因载体的选择和应用,已使基因治疗变得更加有效和可靠。在欧洲和美国已批准的人体基因治疗方案有三百多项,在全世界范围开展的基因治疗据不完全统计,已超过四百多项。基因治疗的疾病除遗传性疾病和癌症以外,传染病、心血管病、风湿性关节炎等也都提上日程。在21世纪中,基因治疗将成为一个重要的治疗措施。在前一阶段的基因治疗主要是针对单因性遗传性疾病进行的,它属于第一代基因治疗,是针对由于先天性遗传缺陷所引起的疾病治疗。然而,今后的基因治疗正在转向多种常见病的治疗。它的治疗目的不再只是基因缺陷,而是通过基因治疗改善机体组织功能。其治疗对象和治疗目的与第一代基因治疗有明显不同,因此,也称为第二代基因

治疗。今后将对心肌损害、肿瘤、高血压病、糖尿病等病人采用基因治疗,通过向机体导入与疾病的功能障碍相关的基因用以纠正机体的代谢紊乱和改善机体功能水平。现在全世界已有400个以上的治疗方案被批准执行,正在治疗或完成了4000名以上的临床病例,这是基因治疗发展的新动向。

总体来看,基因治疗在某些遗传性疾病和恶性肿瘤的治疗上,确实取得明显进展。另外,对于神经变质性疾病、心血管疾病、风湿性关节炎病、糖尿病等难治性疾病的防治也在进行尝试。因而,已使从前的基因治疗定义“向病人机体导入纠错基因,以纠正遗传病的基因缺陷”,正在逐步变为“向病人机体导入外源基因,除用于纠正基因缺陷以外,还具有改进多种治疗方法的药物来源的作用”。例如,向病人机体导入细胞因子、激素、生长因子的基因。通过这些基因导入,使机体获得产生具有治疗效果的蛋白质、酶类和生物活性物质的能力,代替单纯靠外源投药的方法,达到治疗疾病的目的。预期凡是应用蛋白质类生物活性物质药物治疗的疾病,如胰岛素依赖性糖尿病(胰岛素的治理),血液性疾病(EPO, TPO的治理)等,都可以应用基因治疗的方法,从而将基因治疗扩展到部分地取代现有的药物疗法。这一设想和实施,无疑将从分子医学角度,给临床治疗带来一场重大的变化。

当然在基因治疗的实施中也遇见了不少问题,需要研究和解决,最大的难题是迄今为止尚未能取得完全治愈的病例。1999年美国Pennsylvania大学在治疗OTC缺陷病病人时,由于治疗中的副作用发生了第一例病人死亡。2002年法国在使用逆转录病毒载体治理重症联合免疫缺陷综合症(SCID)的病人过程中发生了白血病。可见,关于基因治疗的安全性问题,还有待深入研究。

四、结语

随着生命科学的发展,人们认识疾病本质的水平在不断提高,已经可以在分子水平基础上认识疾病的本质。一个以分子和细胞为基础的疾病观——分子医学随之产生。人们相继发现癌基因和抑癌基因的相互关系,使肿瘤的产生机制产生了重大变化;揭开了粥样动脉硬化症与脂蛋白分子代谢紊乱之间的密切关系;发现老年性痴呆时,在脑组织内有 β 样淀粉蛋白堆积;还发现心、脑缺血性疾病的发生都与自由基代谢失衡密切相关。Prusiner以其在脑中发现Prion蛋白的过量堆积,并且论证了它就是疯牛病和人类海绵状脑病等疾病的直接原因,获得了诺贝尔医学奖。所有这些,说明蛋白质分子、核酸分子乃至多糖类分子的代谢紊乱,都是能够构成疾病的直接原因。因此,“分子医学”的中心思想认为,每种疾病的产生都应当具有其自身形成的独特生物化学和分子生物学基础。

由于以上这些分子医学的进展,最近在医学生物学领域,正在出现一种逆转忽视发病机制研究的倾向。这是因为在阐明恶性肿瘤、心血管病、变质性神经疾病等重大疾病的发病机制之后,可能为有效地控制疾病带来曙光。

为了发展分子医学新领域,在20世纪末美国Rochester大学和希腊Patras大学就已经开始了分子医学教育。欧洲将“Klinische Wochshirift”杂志于1994年改名为“J.

Molecular Medicine”。美国于1995年创刊“Molecular Medicine”，并成立了分子医学学会。1997年5月在柏林召开了第一次国际性“分子医学会议”。进入21世纪以后，在《Nature medicine》杂志和加州大学San Diego分子医学研究所倡导主持下，每年召开分子医学学术会议“Days of Molecular Medicine”。每次会议都围绕当代分子医学的焦点问题进行交流，包括：免疫疗法、人类疾病的综合观、干细胞生物学与临床应用、炎症与慢性病等。所有这些都预示着，分子医学在世界范围内正在兴起，将会取得更大的发展。

当然，分子医学的兴起是在传统医学和细胞疾病学的基础上发展起来的。前者是后者的深入发展，而后者又是前者的坚实基础，两者之间互相促进，只有在分子水平基础上的综合生物学的发展，才有可能认识生命和疾病的本质，这也正是分子医学与传统医学的辩证统一关系。

参考文献

1. Warren KS, et al. Medical journals and molecular medicine. *Molecular Medicine*, 2: 269-270, 1996.
2. Ganten D. Invitation to the congress of molecular medicine. *J Molecular Medicine*, 75: 155-156, 1997.
3. Nathan DG. Molecular medicine society. a great star, a great future. *Molecular Medicine*, 2: 527-529, 1996.
4. 黑川清, 编集. 分子医学新潮流专集. *Molecular Medicine* (增刊) 东京中山书店, 1996.
5. Luft R. The development of mitochondrial medicine. *Pro Natl Acad Sci*, 91: 8731-8738, 1994.
6. Brown MD, et al. Mitochondrial DNA sequence analysis of four Alzheimer and Parkinson's disease patients. *Amer J Med Genet*, 61: 283-289, 1996.
7. 松原谦一, 等. 人类基因组研究专集. 学术月报, 49: 898-981, 1996.
8. 杨同书, 白秀起. 克山病心肌呼吸酶障碍. 地方病通讯, (3): 1-3, 1982.
9. 欧阳一冰, 杨同书. 克山病心肌自由基代谢. 中国地方病学杂志, 6: 190, 1987.
10. 李绍巍, 杨杰, 杨同书. 细胞分子心脏病学研究进展. 国内外医学科学进展, 63-68, 1990.
11. 赵建刚, 杨同书, 张学忠, 等. 细胞色素C氧化酶的稳态动力学研究. 高等学校化学学报, 13: 813-815, 1992.
12. 杨同书, 冯雁, 罗贵民. 抗体酶研究进展. 吉林大学自然科学学报 (增刊): 4-5, 1993.
13. 邢晖, 冯雁, 罗贵民, 等. 含硒抗体酶对于心肌线粒体的保护作用. 生物化学杂志, 12: 450-456, 1996.
14. 杨同书, 朱平, 等. Characteristics of metabolism in Keshan disease (An endemic cardiomyopathy). *J Mol Cell Cardiol*, 19: (Suppl I) 41, 1987.
15. 杨同书, 欧阳一冰, 杨杰, 侯立中, 等. The mechanism of free radical injury in myocardial necrosis of KD. *Advances in free radical biology and medicine*, Vol 1: 19-33, 1991, Atomic Energy Press.
16. 杨杰, 等. Abnormalities of ADP / ATP carrier protein in J2N cardiomyopathic hamster. *Mol. Cell. Biochem*, 119: 89-94, 1993.
17. 杨同书, 欧阳一冰, 杨杰, 侯立中, 等. Myocardial metabolic derangement of KD. *The Cardiomyopathic Heart* (Edited by Nagano M. and Dhalla N.S.), 211-222, 1994, Raven Press.
18. 杨杰, 李绍巍, 杨同书, 等. Alterations of the sarcolemma in KD models and their pathogenic significance. *In the cardiomyopathic heart* (Edited by Nagano M. and Dhalla N.S.), 223-234, 1994, Raven Press.
19. 杨同书等. Biochemical characteristics of KBD. *Proceedings of the international workshop on KBD*, 116-125,